

ROYAUME BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

# BREVET D'INVENTION

N° 864.399

Classif. Internat.: C 07 D

Mis en lecture le: 16 -06- 1978

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 28 février 1978 à 15 h. 10  
au Service de la Propriété industrielle;

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: DOCTOR ANDREU S.A.,  
Moragas 15, Barcelona (Espagne),

repr. par les Bureaux Vander Haeghem à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Procédé de préparation de dérivés imidiques des diamino-pyridines et utilisation de ces dérivés en médecine humaine et vétérinaire,

( Inv.: A. Lazaro Porta et P. Sola Mir ),

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Espagne le 25 mars 1977, n° 457.222.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 mars 1978.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

A. SCHURMANS

NSC

B 70 479 KJM

664.399

## DESCRIPTION

Jointe à une demande de

## BREVET BELGE

déposée par la société dite :

DOCTOR ANDREU, S.A.

ayant pour objet: Procédé de préparation de dérivés imidiques des diaminopyridines et utilisation de ces dérivés en médecine humaine et vétérinaire

---

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée en Espagne  
le 25 mars 1977 sous le n° 457.222

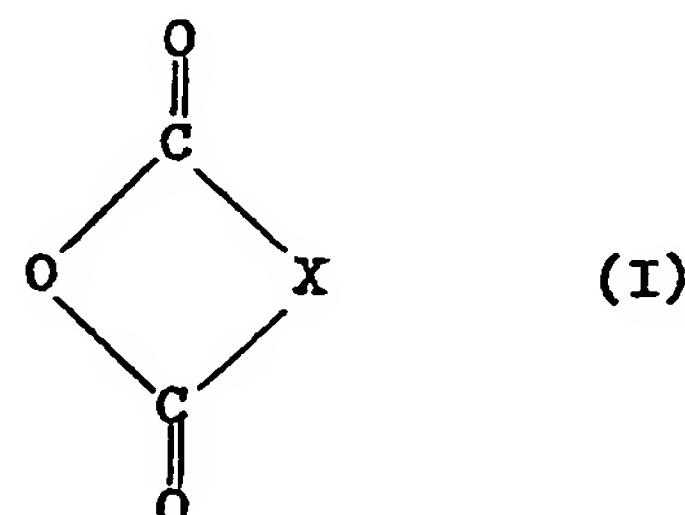
Inventeurs: ANGEL LÁZARO PORTA  
PEDRO SOLÁ MIR

La présente invention concerne un procédé d'obtention de dérivés imidiques des diaminopyridines, en particulier de la diavéridine [diamino-2,4-(diméthoxy-3',4'-benzyl)-5-pyrimidine] et de la pyriméthamine [diamino-2,4-(chloro-4'-phényl)-5-éthyl-pyrimidine].

La présente invention se rapporte aussi aux composés obtenus par mise en oeuvre du procédé selon la présente invention.

Les dérivés imidiques susmentionnés sont intéressants en médecine humaine et vétérinaire, en raison de leur activité contre des bactéries et des protozoaires.

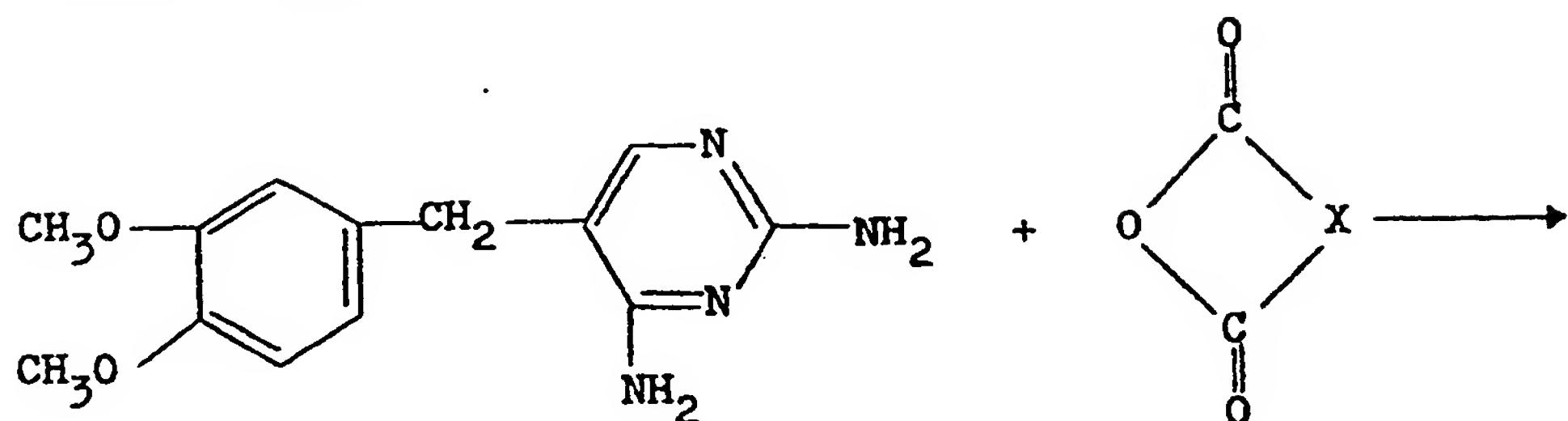
Le procédé conforme à la présente invention se caractérise en ce que l'on fait réagir la diamino-pyrimidine sur un anhydride de la formule générale suivante :



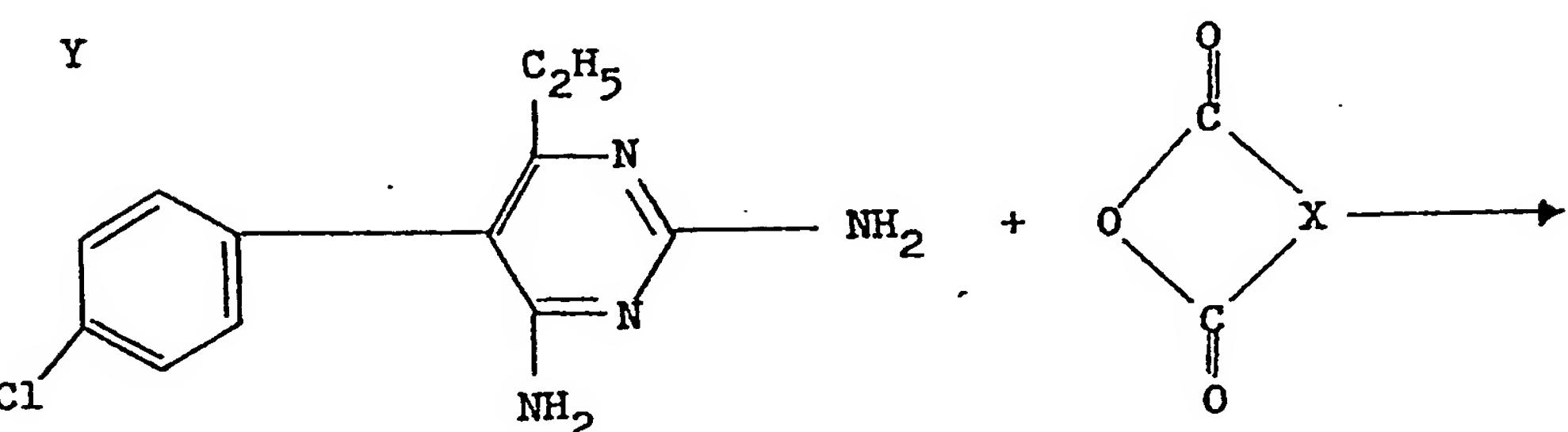
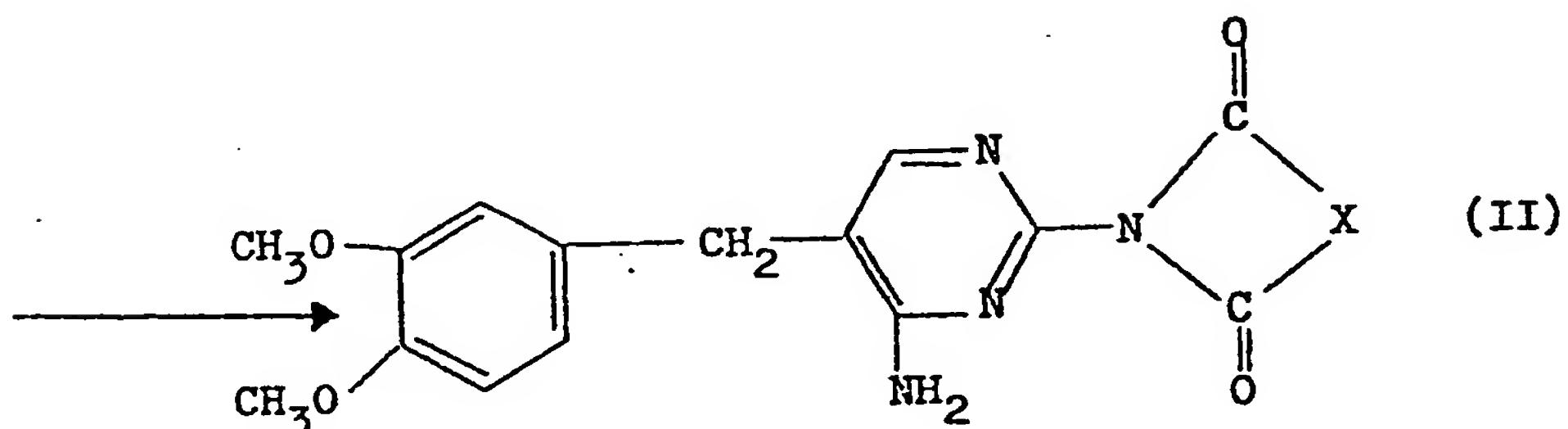
dans laquelle X représente un groupe hydrocarboné.

La réaction se réalise de préférence à chaud et en utilisant un solvant polaire, choisi, de préférence, parmi le dioxane, le diméthylformamide, la méthyl-isobutylcétone, la méthyléthylcétone ou la pyridine,

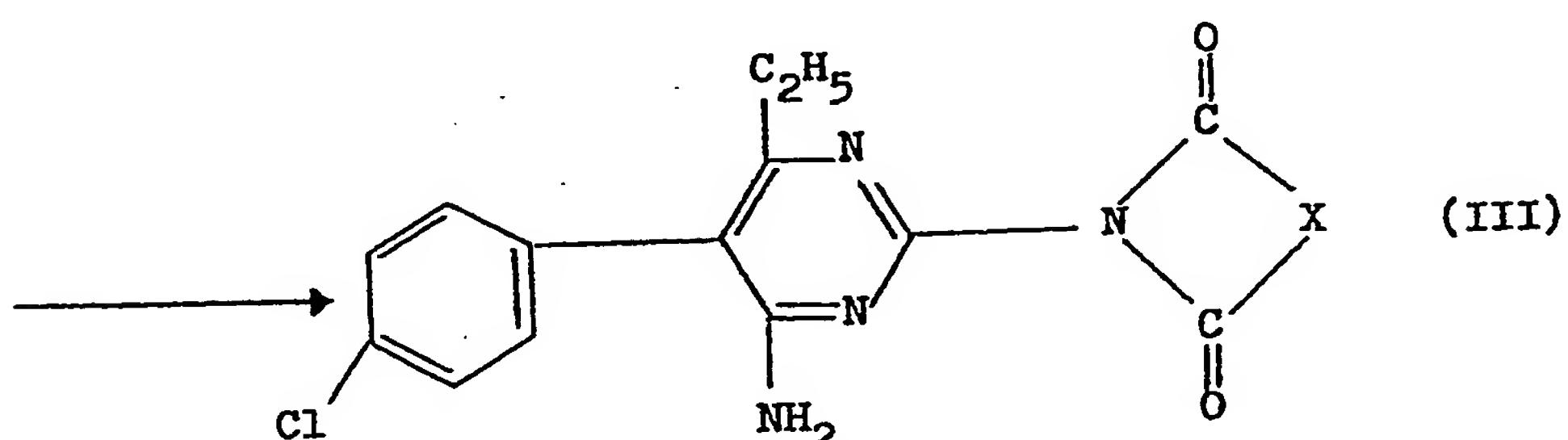
selon le schéma réactionnel suivant :



DIAVERIDINE



PYRIMETHAMINE



Les exemples qui suivent permettront de mieux comprendre la mise en oeuvre du procédé conforme à la présente invention. Il est cependant bien entendu que ces exemples ne possèdent qu'un caractère purement illustratif et qu'il ne faut pas les considérer comme limitant l'invention d'une manière quelconque.

Par conséquent, le spécialiste de la technique pourra apporter aux détails de mise en oeuvre décrits dans ces exemples de nombreuses modifications et variantes que l'expérience lui conseillera, sans pour autant sortir du cadre et de l'esprit de l'invention.

EXAMPLE 1

Obtention du diavéridine-2-phthalimide

On a dissous 26 g de diavéridine (0,1 mole) dans 500 ml de dioxanne et on a ajouté 14,8 g (0,1 mole) d'anhydride phthalique à cette solution.

On a agité le mélange réactionnel et on l'a chauffé au reflux pendant 10 heures, période au bout de laquelle on l'a refroidi et on a filtré le liquide pour le concentrer ensuite jusqu'au tiers de son volume. On a ajouté de l'acétate d'éthyle et le refroidissement du mélange a amorcé une cristallisation. On a filtré le produit solide, on l'a lavé à l'acétate d'éthyle et on l'a séché sous vide de manière à obtenir un produit blanc possédant un point de fusion de 221-222°C.

Calculé : C 64,61 % ; H 4,61 % ; N 14,35 %.

Trouvé : C 54,48 % ; H 4,64 % ; N 14,15 %.

EXEMPLE 2Obtention du pyriméthamine-2-phtalimide

On a dissous 24,85 g (0,1 mole) de pyriméthamine dans 500 ml de dioxanne et on a ajouté 14,8 g (0,1 mole) d'anhydride phtalique à la solution. On a agité et chauffé le mélange réactionnel au reflux durant 8 heures, et on a vérifié la fin de la réaction par chromatographie en couche mince.

On a refroidi le mélange réactionnel et on l'a filtré. On a concentré le liquide clair obtenu sous pression réduite jusqu'au tiers de son volume.

L'addition subséquente d'éther de pétrole a amorcé une cristallisation qui se termina par la précipitation du produit. On a filtré le produit ainsi obtenu et on l'a lavé à l'éther, de façon à obtenir une substance cristalline blanche possédant un point de fusion de 230-231°C.

Analyse pour  $C_{20}H_{15}N_4O_3Cl$

Calculé : C 60,83 % ; H 3,80 % ; N 14,19 % ; Cl 9 % .

Trouvé : C 60,81 % ; H 3,75 % ; N 14,02 % ; Cl 8,93 % .

EXEMPLE 3Obtention du diavéridine-2-succinimide

On a dissous 26 g (0,1 mole) de diavéridine dans 350 ml de dioxanne, solution à laquelle on a ajouté 10 g (0,1 mole) d'anhydride succinique. On a porté le mélange au reflux sous agitation pendant 6 heures, période au bout de laquelle on a filtré le mélange et on a concentré le filtrat sous vide jusqu'à consistance sirupeuse. L'addition d'un mélange d'acétone et d'acétate d'éthyle a provoqué par refroidissement la cristallisation

d'une substance cristalline blanche possédant un point de fusion de 153-155°C.

Analyse pour  $C_{17}H_{18}N_4O_4$

Calculé : C 59,64 % ; H 5,26 % ; N 16,37 % .

Trouvé : C 59,58 % ; H 5,32 % ; N 16,29 % .

EXEMPLE 4

Obtention du pyriméthamine-2-succinimide

On a dissous 24,85 g (0,1 mole) de pyriméthamine dans 300 ml de dioxanne et on a ajouté 10 g (0,1 mole) d'anhydride succinique à cette solution.

On a chauffé le mélange au reflux pendant 8 heures et on l'a ensuite refroidi et filtré. On a concentré le filtrat sous pression réduite pratiquement jusqu'à l'obtention d'un sirop. L'addition d'éther de pétrole a amorcé une cristallisation qui se compléta au cours du refroidissement.

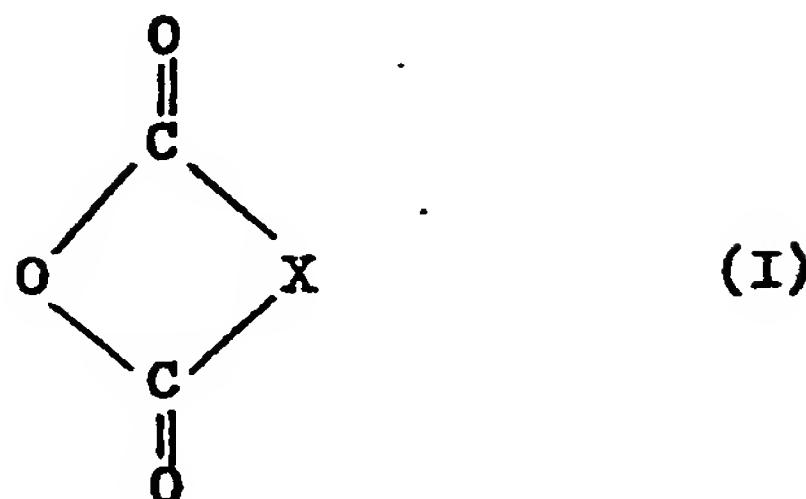
La filtration du produit obtenu, son lavage à l'éther et sa dessiccation ont engendré un produit cristallin d'un point de fusion de 136-138°C.

Analyse pour  $C_{16}H_{15}N_4ClO_2$

Calculé : C 58,09 % ; H 4,53 % ; N 16,94 % ; Cl 10,74 % .

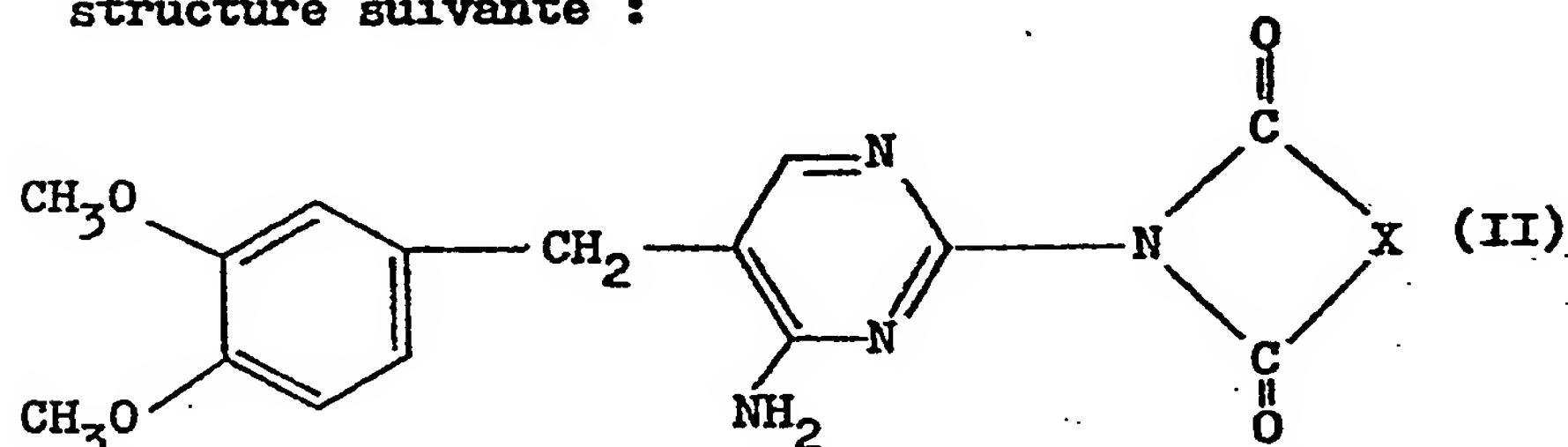
R E V E N D I C A T I O N S

1. Procédé d'obtention de dérivés imidiques de diaminopyrimidines, choisies parmi la diavéridine et la pyriméthamine, caractérisé en ce que l'on fait réagir la diaminopyrimidine sur un anhydride d'un acide dicarboxylique de la formule générale suivante :



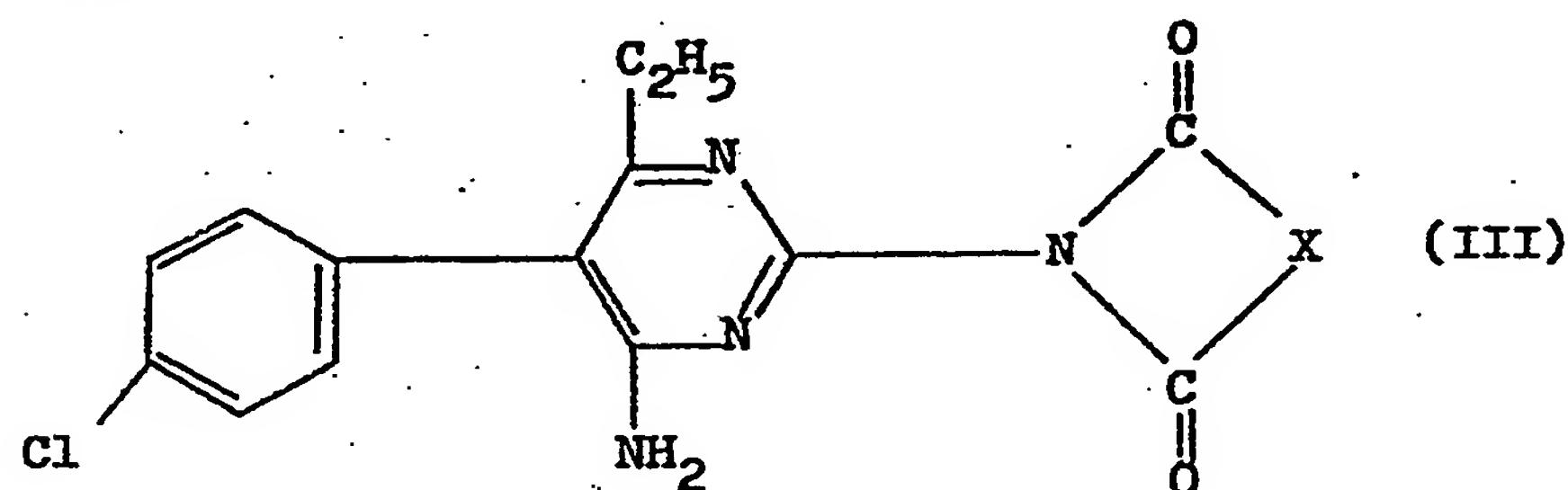
dans laquelle X représente un groupe hydrocarboné, en utilisant un solvant polaire.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que lorsque la diaminopyrimidine est la diavéridine [diamino-2,4-(diméthoxy-3',4'-benzyl)-5-pyrimidine], on obtient un composé de la formule de structure suivante :



dans laquelle X possède la signification indiquée dans la revendication 1.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que lorsque la diaminopyrimidine est la pyriméthamine [diamino-2,4-(chloro-4'-benzyl)-5-éthyl-pyrimidine], on obtient un composé de la formule de structure suivante :



dans laquelle X possède la signification indiquée dans la revendication 1.

4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant polaire utilisé est choisi parmi le dioxanne, le diméthylformamide, la méthylisobutylcétone, la méthylethylcétone et la pyridine et en ce que l'on réalise la réaction à chaud.

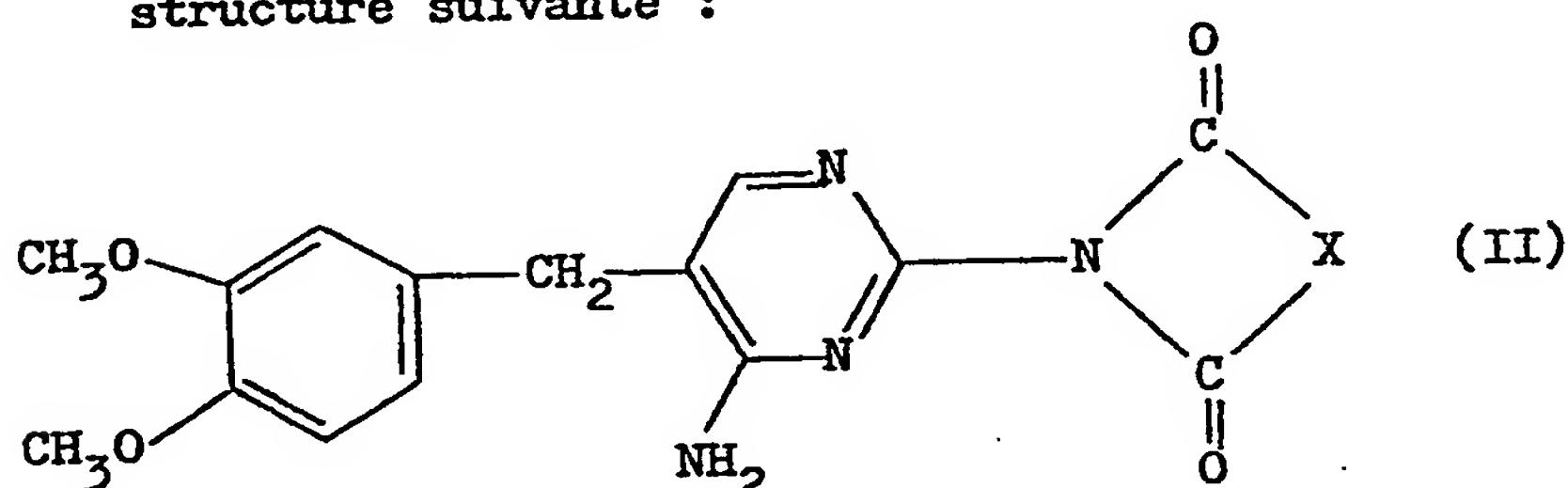
5. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'anhydride de l'acide dicarboxylique est l'anhydride phtalique, de manière à obtenir le diavéridine-2-phtalimide.

6. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'anhydride de l'acide dicarboxylique est l'anhydride succinique, de manière à obtenir le diavéridine-2-succinimide.

7. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'anhydride de l'acide dicarboxylique est l'anhydride phtalique, de manière à obtenir le pyriméthamine-2-phtalimide.

8. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce que l'anhydride de l'acide dicarboxylique est l'anhydride succinique, de manière à obtenir le pyriméthamine-2-succinimide.

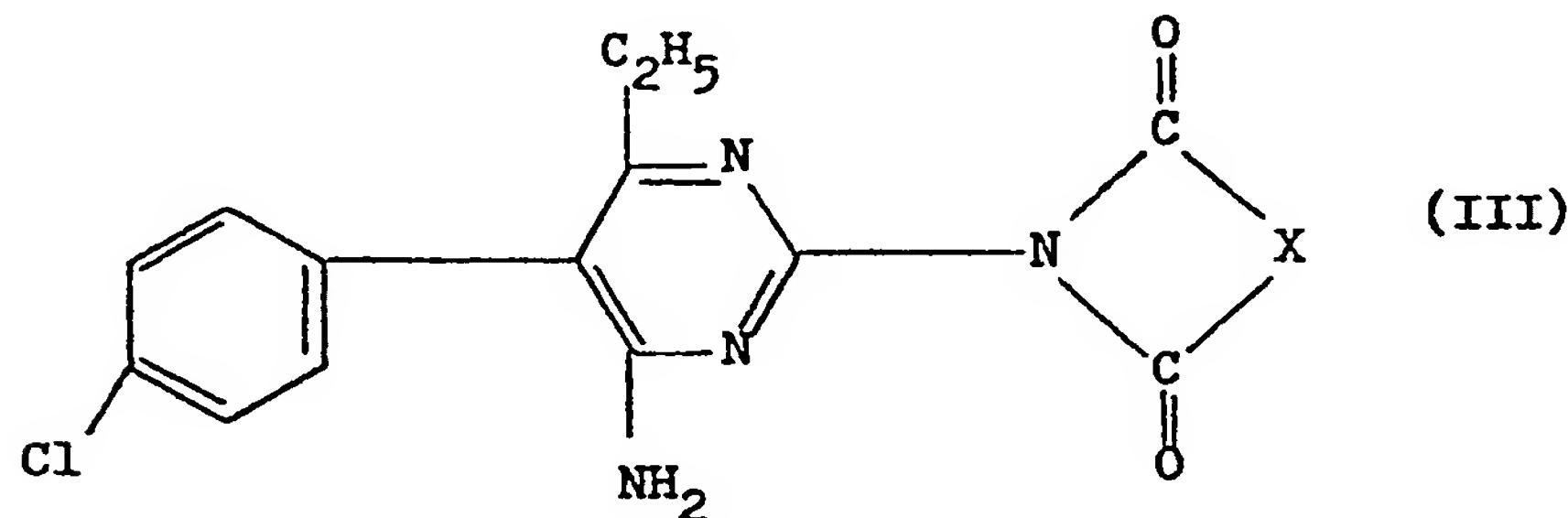
9. Composés obtenus par mise en oeuvre du procédé suivant la revendication 2, de la formule de structure suivante :



064399

- 9 -

10. Composés obtenus par mise en oeuvre du procédé suivant la revendication 3, de la formule de structure suivante :



BRUXELLES le 28 FEV, 1978  
P. P. Doctor Andren, S.A.

DR. ANDREN - AMERIA HARTMEN